

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

18.08.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 8月18日
Date of Application:

出願番号 特願2003-207771
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2003-207771]

出願人 株式会社リガク
Applicant(s): 独立行政法人理化学研究所

REC'D 07 OCT 2004

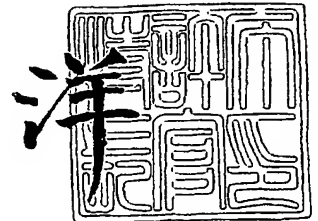
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 9月24日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願

【整理番号】 0403

【提出日】 平成15年 8月18日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 G01N 23/20

【発明者】

【住所又は居所】 東京都昭島市松原町 3 丁目 9 番 1 2 号 理学電機株式会
社内

【氏名】 佐藤 貴久

【発明者】

【住所又は居所】 東京都昭島市松原町 3 丁目 9 番 1 2 号 理学電機株式会
社内

【氏名】 山野 昭人

【発明者】

【住所又は居所】 東京都昭島市松原町 3 丁目 9 番 1 2 号 理学電機株式会
社内

【氏名】 安川 昇一

【発明者】

【住所又は居所】 東京都昭島市松原町 3 丁目 9 番 1 2 号 理学電機株式会
社内

【氏名】 吉田 博喜

【発明者】

【住所又は居所】 島根県松江市国屋町 9 9 - 2

【氏名】 濱田 賢作

【特許出願人】

【識別番号】 000250339

【氏名又は名称】 理学電機株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 000006792
【氏名又は名称】 理化学研究所

【代理人】

【識別番号】 100101867
【弁理士】
【氏名又は名称】 山本 寿武

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 033466
【納付金額】 21,000円

【その他】

国等の委託研究の成果に係る特許出願（平成 1 4 年度、
文部科学省、タンパク質 3 0 0 0 プロジェクト委託研究
、産業活力再生特別措置法第 3 0 条の適用を受けるもの
）

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1
【物件名】 図面 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 9203149

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 特定高分子結晶の評価装置

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 X線、紫外線および可視光線を透過する試料容器を用い、該試料容器内に存在する特定高分子結晶を評価する装置であって、

前記試料容器内の特定高分子結晶を検出するための試料検出ステージと、

前記試料検出ステージとは離間した位置にあって、前記特定高分子結晶の X 線回折測定を行う X 線測定ステージと、

前記試料検出ステージから前記 X 線測定ステージへ試料容器を搬送する搬送手段と、

前記試料検出ステージで得られた情報に基づき、特定高分子結晶の位置を認識するとともに、該位置情報に基づき前記搬送手段を制御して該特定高分子結晶を前記 X 線測定ステージの試料配置部へ位置決めする制御手段と、を備えたことを特徴とする特定高分子結晶の評価装置。

【請求項 2】 前記試料検出ステージは、前記試料容器に紫外線を照射し、該試料容器内の試料が発する蛍光像を検出する特定高分子検出手段と、

前記試料容器内に存在する試料の可視光像から該試料の外形を検出する結晶検出手段と、を備え、

前記制御手段は、前記特定高分子検出手段により蛍光像が検出され、かつ前記結晶検出手段により結晶を示す外形が検出された試料を特定高分子結晶と判定するとともに、該特定高分子結晶の位置を認識する構成であることを特徴とする請求項 1 に記載した特定高分子結晶の評価装置。

【請求項 3】 前記 X 線測定ステージは、試料配置部に配置された試料容器内の特定高分子結晶に対し、上方又は下方から X 線を照射する X 線照射手段と、

前記試料容器を介して前記 X 線照射手段と対向配置され、前記試料容器を透過してきた前記特定高分子結晶からの回折 X 線を検出する X 線検出手段と、

前記 X 線照射手段および X 線検出手段を支持する回転アームと、

前記回転アームをほぼ水平な軸中心に任意の角度回転させる回転駆動機構と、を備えたことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載した特定高分子結晶の評価装置

【請求項 4】 前記搬送手段は、試料容器を載置する試料台と、前記試料台を搭載するとともに該試料台を水平面上で直交する X、Y 方向および高さ方向に移動させる XYZ テーブルと、この XYZ テーブルを前記試料検出ステージから前記 X 線測定ステージへ搬送するスライダと、を含むことを特徴とする請求項 1 乃至 3 のいずれか一項に記載した特定高分子結晶の評価装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

この発明は、特定高分子結晶を X 線の回折現象を利用して評価するための特定高分子結晶の評価装置に関し、特に蛋白質結晶等の生体高分子結晶の評価に好適な装置に関する。

【0002】

【従来の技術】

DNA の二重らせん構造が発見されて以来、ゲノム計画の展開と相まって、蛋白質結晶の構造解析が世界的に注目を集めている。蛋白質結晶の構造解析には、NMR（核磁気共鳴装置）を用いた手法、電子顕微鏡を用いた手法、X 線の回折現象を利用した手法等が開発されており、特に、X 線の回折現象を利用した X 線結晶構造解析は、イメージングプレート等の二次元 X 線検出器や二次元データからの解析ソフトウェア等の開発に伴い飛躍的な進展をみせている。

【0003】

従来、X 線の回折現象を利用した蛋白質結晶の構造解析は、まず溶液中で蛋白質を結晶化させて得られた蛋白質の結晶粒をキャピラリーと称するガラス製の細管に注入し、この状態で X 線回折装置に装填して行われていた。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

さて、蛋白質結晶の X 線構造解析を行うためには、X 線照射位置にターゲットである蛋白質結晶を正確に位置決めする作業が必要となる。このため、従来は、蛋白質結晶を検出するための顕微鏡を X 線回折装置に付設しておき、該顕微鏡を

利用して作業者が目視観察により人手をもって蛋白質結晶の位置決め操作を行っていた。このような目視観察と手作業による位置決め操作は煩雑で時間がかかる。しかも、従来は一回の測定が終了する都度、X線回折装置での位置決め操作を行っており、多くの蛋白質結晶を迅速に評価することができなかった。

【0005】

例えば、人体を構成する蛋白質は5万～10万種類にも及ぶとされており、それら多くの蛋白質結晶の構造を短期間で解明することが、近年の構造生物学における緊急の課題となっている。

【0006】

本発明はこのような事情に鑑みてなされたもので、X線の回折現象を利用した特定高分子結晶の構造解析を自動化して、処理の迅速化を図ることを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】

上記目的を達成するために、本発明は、X線、紫外線および可視光線を透過する試料容器を用い、該試料容器内に存在する特定高分子結晶を評価する装置であって、

試料容器内の特定高分子結晶を検出するための試料検出ステージと、

試料検出ステージとは離間した位置にあって、特定高分子結晶のX線回折測定を行うX線測定ステージと、

試料検出ステージからX線測定ステージへ試料容器を搬送する搬送手段と、

試料検出ステージで得られた情報に基づき、特定高分子結晶の位置を認識するとともに、該位置情報に基づき搬送手段を制御して該特定高分子結晶をX線測定ステージの試料配置部へ位置決めする制御手段と、を備えたことを特徴とする（請求項1）。

【0008】

このように、試料検出ステージで試料容器内の特定高分子結晶を検出し、そこで得られた情報に基づき搬送手段を制御することで、特定高分子結晶をX線測定ステージの試料配置部へ位置決めするようにしたので、特定高分子結晶の検出か

ら試料配置部への位置決めまでの作業を自動化することができ、評価処理の迅速化を図ることが可能となる。

【0009】

特に、蛋白質結晶の評価に際しては、蛋白質結晶を生成するための多数の凹部が形成された結晶化プレートを試料容器として用い、該結晶化プレートの各凹部で蛋白質結晶を生成させ、それら各蛋白質結晶を試料検出ステージで検出しておき、その後、該結晶化プレートをX線測定ステージへ搬送させて、逐次、各凹部内の蛋白質結晶を試料配置部へ位置決めしてX線回折測定を実施していけば、多数の蛋白質結晶を連続的に評価することができ、作業時間の大幅な短縮を図ることができる。

【0010】

ここで、試料検出ステージは、試料容器に紫外線を照射し、該試料容器内の試料が発する蛍光像を検出する特定高分子検出手段と、試料容器内に存在する試料の可視光像から該試料の外形を検出する結晶検出手段と、を備えた構成とすることができる（請求項2）。

また、制御手段は、特定高分子検出手段により蛍光像が検出され、かつ結晶検出手段により結晶を示す外形が検出された試料を特定高分子結晶と判定するとともに、該特定高分子結晶の位置を認識する構成とすることができる（請求項2）。

【0011】

高分子結晶、特に生体高分子の多くは、紫外線を照射したとき蛍光を発する。本明細書では、このように紫外線を照射したとき蛍光を発する特性を有した高分子結晶を「特定高分子結晶」と称する。例えば、蛋白質結晶がこの特定高分子結晶に該当する。

【0012】

本発明は、かかる特定高分子結晶の特性に着目して、試料容器に紫外線を照射し、該試料容器内の試料が発する蛍光像を検出することにより試料容器内の特定高分子を検出するようにしている。

しかし、検出された特定高分子が、結晶を形成するものか否かは、蛍光像だけ

では判別できない場合がある。例えば、特定高分子の凝集が試料容器内に存在した場合、かかる凝集も蛍光を発するため、結晶の蛍光像と凝集の蛍光像とが混在して検出されてしまう。

そこで、本発明は、試料容器内に存在する試料の可視光像から該試料の外形を検出することで、その外形から結晶とそれ以外のものとを区別し、上記蛍光像の検出結果と相俟って「特定高分子」の「結晶」を判定するとともに、該特定高分子結晶の位置を認識する構成とした。

【0013】

また、X線測定ステージは、試料配置部に配置された試料容器内の特定高分子結晶に対し、上方又は下方からX線を照射するX線照射手段と、

試料容器を介してX線照射手段と対向配置され、試料容器を透過してきた特定高分子結晶からの回折X線を検出するX線検出手段と、

X線照射手段およびX線検出手段を支持する回転アームと、

回転アームをほぼ水平な軸中心に任意の角度回転させる回転駆動機構と、を備えた構成とすることができる（請求項3）。

【0014】

この構成によれば、試料容器を回転させることなく、特定高分子結晶に対する回折X線の積分強度を求めることができる。回折X線の積分強度は、結晶に対するX線の照射角度を変えて、様々な角度からX線を照射したときの回折X線強度を検出し、それらの強度データを積分して求められる。従来は、結晶試料を封入したキャピラリーを回転させることで、回折X線の積分強度が求められていた。

【0015】

蛋白質結晶等の特定高分子結晶の構造を解析するには、結晶で回折してきたX線の積分強度を求める必要がある。すなわち、回折を生じる可能性のある結晶からの反射X線は、逆格子空間（回折空間）において球状に分布している。したがって、結晶に対し固定された位置で検出される回折X線のピーク強度（回折斑点）は、この球状に分布する反射X線の一断面のみを観察して得られたものであり、結晶の構造解析（すなわち、分子構造の決定）に必要なピーク強度のわずかな数百分の一乃至数千分の一に過ぎない。

【0016】

本発明によれば、試料ホルダに対しX線照射手段及びX線検出手段を回転させることにより、球状に分布する結晶からの反射X線に対して複数の断面からピーク強度（回折斑点）を検出して、その積分強度を求めることができる。その結果、検出された回折X線の積分強度に基づいて、高い信頼性をもった結晶構造の解析・評価を実現することができる。

特に、結晶化プレートを試料容器として利用した場合、結晶化プレートの凹部には溶液が充填されており、蛋白質結晶等の特定高分子結晶はこの溶液中に浮遊した状態で存在する。したがって、結晶化プレートを回転させると溶液が零れ出たり、溶液中の結晶が移動したりするため、これを回転させることはできないが、本発明装置によれば上記のとおり結晶化プレートを回転させることなく回折X線の積分強度を求めることができる。

【0017】

また、搬送手段は、試料容器を載置する試料台と、試料台を搭載するとともに該試料台を水平面上で直交するX、Y方向および高さ方向に移動させるXYZテーブルと、このXYZテーブルを試料検出ステージからX線測定ステージへ搬送するスライダと、を含む構成とすることができる（請求項4）。

これらXYZテーブルとスライダの駆動制御をもって、試料容器内に存在する特定高分子結晶を、X線測定ステージに設けた試料配置部へ自動的に位置決めすることが可能となり、作業性が格段に向上する。

【0018】

【発明の実施の形態】

以下、蛋白質結晶を評価対象（特定高分子結晶）とした、本発明の実施の形態について図面を参照して詳細に説明する。

【0019】

〔装置の全体構成〕

図1は本実施形態に係る特定高分子結晶評価装置の全体構成を示す平面模式図、図2は同じく正面模式図である。

図1に示すように、特定高分子結晶評価装置は、試料容器収納部100、供給

ロボット200、試料容器識別部300、搬送ユニット400（搬送手段）、試料検出ステージ500、X線測定ステージ600、および中央処理装置700（制御手段）を備えている。

【0020】

試料容器収納部100は、複数の試料容器10を並べて収納できる仕切棚によって形成されており、該試料容器収納部100に蛋白質結晶を収容する試料容器10が並べて載置されている。

試料容器10は、紫外線、可視光線およびX線を透過するポリイミド等の材料で形成された結晶化プレートを用いることが好ましい。結晶化プレートを利用した試料容器10には、図3（a）に示すように、多数の凹部11が形成されており、この凹部11内で蛋白質の結晶Sを生成することができる。結晶化プレートを用いた蛋白質の結晶生成方法は、蒸気拡散法をはじめとして種々の方法が知られている。図3（b）は、蒸気拡散法により蛋白質結晶Sが生成された状態を模式的に示す図であり、カバープレート12の下面においた試料溶液Lの滴中に蛋白質結晶Sが生成されている。試料容器10に形成された多数の凹部11には、それぞれ生成条件を違えたり、異なる種類の蛋白質結晶Sを別個に生成することができる。

【0021】

供給ロボット200は、軸方向に伸縮自在で、高さ方向に移動自在、かつ水平面上を旋回可能なロボットアーム201を備えており、このロボットアーム201の先端に開閉チャック202が設けられている。試料容器収納部100に収納されている試料容器10は、開閉チャック202により把持されて同収納部100から引き出され、まず試料容器識別部300に移送される。

【0022】

試料容器識別部300には、あらかじめ試料容器10に付された識別情報を読み取る情報読取装置が設置されており、該情報読取装置が識別情報を読み取ることのできる位置（情報読取位置）に試料容器10が配置される。ここで、識別情報としてバーコードを用いた場合は、バーコードリーダにより情報読取装置が構成される。

なお、本実施形態では、試料容器収納部 100 から引き出した試料容器 10 を、開閉チャック 202 で確実に把持して移送する目的から、試料容器収納部 100 の近傍位置に容器持ち換え部 310 が設けてある。試料容器収納部 100 から引き出され試料容器 10 は、いったんこの容器持ち換え部 310 に置かれ、再び開閉チャック 202 が正確に把持して試料容器識別部 300 へ移送される。

【0023】

搬送ユニット 400 は、試料容器 10 を載置する試料台 401 と、この試料台 401 を搭載する XYZ テーブル 402 と、この XYZ テーブル 402 を試料台 401 と一体に搬送するスライダ 403 とで構成されている。

試料台 401 には、図 4 に示すように、上面に位置合わせブロック 404 と押圧用のアクチュエータ 405 が設けてあり、上面に載置された試料容器 10 の角部をアクチュエータ 405 により押圧して、対角線上にある角部を位置合わせブロック 404 に当接させることにより、試料容器 10 を常に試料台 401 の一定位置に載置するようになっている。

【0024】

また、試料台 401 には、試料容器 10 が載置される部位に透孔 401a が穿設してある。この透孔 401a は、後述する試料検出ステージ 500 で試料容器 10 に照射される紫外線と可視光線、および X 線測定ステージ 600 で試料容器 10 内の蛋白質結晶 S に照射される X 線を透過するためのものである。

【0025】

XYZ テーブル 402 は、試料台 401 を水平面上で直交する X 方向および Y 方向に移動させるとともに試料台 401 を高さ方向（Z 方向）に移動させる機構である。この XYZ テーブル 402 は、スライダ 403 に搭載されている。

【0026】

スライダ 403 は、試料検出ステージ 500 と X 線測定ステージ 600 とを結ぶ搬送経路を形成しており、XYZ テーブル 402 に搭載された試料台 401 を、試料検出ステージ 500 と X 線測定ステージ 600 との間で直線的に搬送する機能を有している。

【0027】

試料検出ステージ 500 は、試料容器 10 内の蛋白質結晶 S を検出し、その重心位置を認識するためのステージである。また、X線測定ステージ 600 は、試料検出ステージ 500 で検出された試料容器 10 内の蛋白質結晶 S を X線回折測定するためのステージである。これら各ステージについては、追って詳細に説明する。

【0028】

中央処理装置 700 は汎用コンピュータで構成され、上述した装置各部の駆動制御を実行する。また、中央処理装置 700 は、試料検出ステージ 500 における蛋白質結晶 S の判別と重心位置の認識を実行するとともに、X線測定ステージ 600 における X線測定処理を実行する。特に、この中央処理装置 700 は、試料検出ステージ 500 で得られた情報により認識した蛋白質結晶 S の位置情報（重心位置の情報）に基づき、XYZ テーブル 402 とスライダ 403 を制御して、該蛋白質結晶 S を X線測定ステージ 600 の試料配置部 610 へ位置決めする機能を有している。

【0029】

ここで、スライダ 403 は、始動時から一定期間は徐々に加速していき、その後、一定の速度でスライダ 403 を駆動し、次いで徐々に減速して試料配置部 610 に停止させるように駆動制御される。これにより慣性力を抑え試料台 401 に載置された試料容器 10 内での蛋白質結晶 S の移動を防止できる。

【0030】

〔試料検出ステージ〕

次に、試料検出ステージ 500 について更に詳細に説明する。

図 5 は試料検出ステージの概要を示す模式図である。

試料検出ステージ 500 には、試料容器 10 が配置される試料検出部 510 を基準として、その下方に可視光照射ユニット 520 および紫外線照射ユニット 521 が設置してある。これら可視光照射ユニット 520 および紫外線照射ユニット 521 は、試料検出部 510 に配置された試料容器 10 に対し、可視光又は紫外線を照射する光源である。

可視光照射ユニット 520 および紫外線照射ユニット 521 は、横方向にスラ

イドしていずれか一方のユニットが試料容器 10 と対向配置される。なお、試料容器 10 と可視光照射ユニット 520 および紫外線照射ユニット 521 の中間に反射ミラーを配置して、可視光照射ユニット 520 から発射される可視光線または紫外線照射ユニット 521 から発射される紫外線を試料容器 10 に導く構成とすれば、これら各照射ユニット 520, 521 は、試料容器 10 と対向配置する必要はない。

【0031】

試料容器 10 は、既述したように試料台 401 に載置されており、XYZ テーブル 402 とスライダ 403 の移動により、試料検出部 510 に配置される。

試料検出部 510 の上方には、顕微鏡 530 と 2 次元撮像ユニット 540 が配設されている。顕微鏡 530 は、紫外線又は可視光の照射により試料容器 10 を透して得られる画像を拡大して 2 次元撮像ユニット 540 へ導く。なお、顕微鏡 530 は上下方向に焦点位置を変更して、試料容器 10 内の蛋白質結晶 S を探索することができるように構成されている。

【0032】

2 次元撮像ユニット 540 としては、例えば、CCD を用いることができる。2 次元撮像ユニット 540 は、顕微鏡 530 を介して入射した拡大画像を電気信号（画像データ）に変換し、中央処理装置 700 へ出力する。中央処理装置 700 は、2 次元撮像ユニット 540 から入力された画像データを処理して、試料容器 10 内の蛋白質結晶 S を検出するとともに、その位置を認識する。

【0033】

図 6 および図 7 は中央処理装置により実行される蛋白質結晶の検出方法を示すフローチャートである。

まず、光源を紫外線照射ユニット 521 に設定し、該紫外線照射ユニット 521 から発射される紫外線を試料容器 10 に照射する。

【0034】

このとき、試料容器 10 を透して得られる画像は、顕微鏡 530 により拡大されて 2 次元撮像ユニット 540 へ入射する。中央処理装置 700 は、2 次元撮像ユニット 540 から送られてくる画像データを入力し（ステップ S1）、該画像

データから蛍光像を検出する（ステップS2）。すなわち、試料溶液L中に生成された蛋白質結晶Sは、紫外線が照射されたとき蛍光を発するため、その蛍光像が2次元撮像ユニット540に入射する。そこで、中央処理装置700は、2次元撮像ユニット540から入力した画像データを分析して蛍光像を検出し、蛍光像すなわち蛋白質の位置を把握する。

なお、ここで把握される蛋白質の位置は、水平面（x y座標）上の位置であり、高さ方向（z座標）の位置は、顕微鏡530の焦点位置により把握される。

【0035】

次いで、光源を紫外線照射ユニット521から可視光照射ユニット520に切り替え、該可視光照射ユニット520から発射される可視光線を試料容器10に照射する。このとき、試料容器10を透して得られる可視光像は、顕微鏡530により拡大されて2次元撮像ユニット540へ入射する。中央処理装置700は、2次元撮像ユニット540から送られてくる画像データを入力し（ステップS3）、該画像データを処理して試料溶液L中の結晶を検出するとともに、その重心位置を認識する（ステップS4）。

【0036】

このステップS4（結晶検出ステップ）は、図7に示すサブルーチンに沿って処理される。すなわち、2次元撮像ユニット540から入力した画像データを、所定のしきい値を基準に2値化処理して、x y座標上の各画素を「1」「0」の2値データに変換する（ステップS10）。

【0037】

次いで、2値化処理された画像データから、試料溶液L中に存在する試料のエッジに該当する画素を検出する（ステップS11）。ここでは、例えば、図8に示すように判別対象である注目画素が黒（データ「1」）であるか否かを判別し、黒であったときは、その周囲の画素（画素1～8）について、同様に黒（データ「1」）か白（データ「0」）かを判別していく。

【0038】

そして、周囲の画素（画素1～8）がすべて白（データ「0」）であったときは、注目画素が孤立点であると結論付ける。また、周囲の画素（画素1～8）が

すべて黒（データ「1」）であったときは、注目画素が画像の内部点であると結論付ける。このようにして、孤立点と内部点に相当する画素はすべて除外し、周囲の画素（画素1～8）の一部が白（データ「0」）である注目画素を試料のエッジと認識し、そのx y座標を記憶する。

上述した処理を、x y座標系のすべての画素について実行し、試料のエッジに該当する画素をすべて抽出する。

【0039】

続いて、抽出した試料のエッジに該当する画素に着目し、隣接する画素を連結していき、試料の輪郭線を検出する（ステップS12）。この輪郭線の始点と終点が一致すれば、該輪郭線は閉じた輪郭線と判定される。そして、閉じた輪郭線をもつ試料が、一定の面積を有する結晶と判別される。一方、輪郭線が閉じていない試料は、凝集など結晶化されていないものとして除外される。

【0040】

次に、閉じた輪郭線をもつ試料（すなわち結晶）の内部領域を認識し、該内部領域の重心位置を、公知の演算法を用いて算出する（ステップS13）。

平面画像の重心位置を求める手法としては、例えば、結晶として認識された連結図形Sのモーメント量を求め、このモーメント量から計算することができる。すなわち、連結図形Sの各画素の重みを均等に1とした場合、モーメントM（m, n）は次式（数1）で定義される。

【0041】

【数1】

$$M(m, n) = \sum_{(x, y) \in S} (x^m \times y^n)$$

M（0, 0）は、連結図形Sの面積

M（1, 0）は、x軸に対するモーメント

M（0, 1）は、y軸に対するモーメント

【0042】

そして、上記のモーメント量を用いて重心座標 (p, q) は、次式で計算できる。

$$p = M(1, 0) / M(0, 0)$$

$$q = M(0, 1) / M(0, 0)$$

【0043】

中央処理装置 700 は、検出された結晶の重心位置を算出した後、再び図 6 に示すメインルーチンに戻り、蛍光像に基づき検出された蛋白質の位置と、可視光像に基づき検出された結晶の位置を重ね合わせて、蛋白質結晶 S を認識する。そして、該蛋白質結晶 S に対し図 7 のステップ S13 で得られた重心位置を記憶する (ステップ S5)。以上により、試料容器 10 内に存在する蛋白質結晶 S の重心位置を自動的に検出することができる。

【0044】

図 9 は蛋白質結晶と自家蛍光を発しない物質の結晶とが混在して含まれる試料溶液を観察したときの顕微鏡画像のスケッチであり、(a) は同試料溶液に可視光線を照射して得られた可視光像、(b) は同試料溶液に紫外線を照射して得られた蛍光像である。

【0045】

同図 (a) に示すように、試料溶液に可視光線を照射したときは、蛋白質結晶の可視光像 A とその他の結晶の可視光像 B が観察された。この画像では、いずれの可視光像が蛋白質結晶であるか判別がつかない。

しかし、同図 (b) に示すように、試料溶液に紫外線を照射したとき、蛋白質結晶の蛍光像 C のみが観察され、その他の結晶は検出されない。よって、可視構造 A と蛍光像 C を重ね合わせることで、蛋白質結晶の位置を認識することができる。

【0046】

図 10 は蛋白質の凝集が含まれる試料溶液を観察したときの顕微鏡画像のスケッチであり、(a) は同試料溶液に紫外線を照射して得られた蛍光像、(b) は同試料溶液に可視光線を照射して得られた可視光像である。

【0047】

同図 (a) に示すように、試料溶液に紫外線を照射したときは、蛋白質の凝集から発せられる蛍光像 D が観察された。この蛍光像 D では、蛋白質の凝集か結晶かの判断はつかない。

しかし、同図 (b) に示すように、試料溶液に可視光線を照射したとき、蛋白質の凝集に特徴的な針状の外形をもつ可視光像 E が観察され、よって該観察対象が蛋白質の凝集であると判定することができる。

【0048】

このように、試料溶液に紫外線を照射したとき得られる蛍光像と、試料溶液に可視光線を照射したとき得られる可視光像とを総合することで、蛋白質以外の結晶や蛋白質の凝集を除外して、蛋白質結晶の位置を認識することが可能となる。

【0049】

[X線測定ステージ]

次に、X線測定ステージについて更に詳細に説明する。

図 11 は X 線測定ステージの構成を示す側面構成図、図 12 は X 線測定ステージにおける蛋白質結晶の測定原理を模式的に示す図である。

【0050】

図 11 に示すように、X線測定ステージ 600 には、試料配置部 610 を基準として、その下方に X 線照射ユニット 620 (X 線照射手段)、上方に X 線検出器 630 (X 線検出手段) が配設されている。

試料配置部 610 には、既述したように試料台 401 上に載置された試料容器 10 が、XYZ テーブル 402 とスライダ 403 の移動をもって位置決め配置される。

【0051】

X 線照射ユニット 620 は、X 線源 621 と X 線光学系 622 を含んでいる。X 線源 621 には、電子銃とターゲットを内蔵したラボ用の X 線発生器が用いられる。この種の X 線発生器は、放射光を発生させる大規模 X 線発生設備と異なり、寸法および重量が格段に小さい。そのため、後述するように回転アーム 640 に搭載して回転駆動することが可能である。

【0052】

X線光学系622は、X線源621から取り出されたX線のうち、特定波長のX線のみを選別したり（単色化）、試料配置部610へX線を収束する等の機能を有し、コンフォーカルミラーやコリメータ等の光学機器の組合せをもって構成されている。

【0053】

X線検出器630には、二次元X線検出器が用いられる。特に、本実施形態では、X線検出器630としてCCDを用いており、平面上に検出される回折X線の強度を電気信号に変換して、中央処理装置700へ出力するように構成されている。

【0054】

上述したX線照射ユニット620およびX線検出器630は、回転アーム640にそれぞれ搭載されている。なお、回転アーム640の形状は任意であり、例えば、板状であっても棒状であってもよい。この回転アーム640の一端部にX線照射ユニット620が搭載され、他端部にX線検出器630が対向するように搭載されている。

【0055】

回転アーム640の中心部は、回転駆動機構641の回転軸641aに装着されており、回転駆動機構641により回転軸641a中心に任意の角度回転可能となっている。回転駆動機構641の回転軸641aの中心線Oは、ほぼ水平に配置しており、X線照射ユニット620から放射されるX線の光軸は、この回転軸641aの中心線Oと交わるように調整されている。この回転駆動機構641は、例えば、ステッピングモータ等の高精度に回転角度を制御可能な駆動モータとその回転を回転軸641aに伝達する歯車機構で構成されており、駆動モータは中央処理装置700によって回転角度が制御されている。回転角度は、正逆両方向へ45°程度の範囲で任意に制御できるようにすることが好ましい。

【0056】

本実施形態では、回転アーム640に搭載されたX線照射ユニット620を試料配置部610の下方に配置するとともに、X線検出器630を試料配置部610の上方に配置しており、試料配置部610上の試料容器10内に生成された蛋

白質結晶 S に対して下方から X 線を照射し、蛋白質結晶 S で反射してきた回折 X 線を、試料容器 10 の上方で X 線検出器 630 により検出する構成となっている。なお、X 線照射ユニット 620 と X 線検出器 630 の配置を上下逆転して、X 線照射ユニット 620 を試料配置部 610 の上方に配置するとともに、X 線検出器 630 をその下方に配置することもできる。

【0057】

また、X 線検出器 630 には、検出位置調整機構 650 が付設されている。この検出位置調整機構 650 は、X 線検出器 630 を回転半径方向（図示 a 方向）に移動させるとともに、試料配置部 610 に配置される試料容器 10 と平行な一方向（図示 b 方向）に移動させる機構である。図 11 に示す構成例では、検出位置調整機構 650 を、回転アーム 640 に設置された第 1 の案内レール 651 と、この第 1 の案内レール 651 に沿って移動可能な第 1 の移動台 652 と、この移動台 652 から図示 b 方向に延出する第 2 の案内レール 653 と、この第 2 の案内レール 653 に沿って移動可能な第 2 の移動台（図示せず）と、これら各移動台を駆動する駆動モータ（図示せず）とで構成しており、第 2 の移動台に X 線検出器 630 が固定されている。

【0058】

次に、X 線測定ステージ 600 における蛋白質結晶の測定方法を説明する。

XYZ テーブル 402 およびスライダ 403 の移動により試料配置部 610 に試料容器 10 内の蛋白質結晶 S が自動的に位置決め配置される。

【0059】

ここで、必要に応じて蛋白質結晶 S と X 線検出器 630 との間の距離を調整する。すなわち、蛋白質結晶 S に X 線検出器 630 を近づけるほど、蛋白質結晶 S から放射状に反射してくる X 線の回折斑点を広い角度範囲で検出することができる。しかし、蛋白質結晶 S の逆格子密度が高い場合、蛋白質結晶 S に X 線検出器 630 を近づけると、蛋白質結晶 S から放射状に反射してくる X 線の回折斑点が重なり合って検出されてしまうおそれがある。そこで、検出位置調整機構 650 をもって X 線検出器 630 を図 11 の a 方向に移動調整することで、蛋白質結晶 S と X 線検出器 630 との間の距離を適宜調整し好適な検出データを得ることが

可能となる。

【0060】

さらに、検出位置調整機構 650 をもって X 線検出器 630 を図 11 の b 方向に移動調整することで、蛋白質結晶 S から放射状に反射してくる回折 X 線の検出範囲を変更することもできる。

【0061】

次いで、X 線照射ユニット 620 から X 線を放射して X 線回折測定を実行する。図 12 に示すように、X 線照射ユニット 620 から放射された X 線は、試料容器 10 内の蛋白質結晶 S に下方から入射する。そして、蛋白質結晶 S からは放射状に X 線が回折して、この回折 X 線が X 線検出器 630 で検出される。中央処理装置 700 は、検出された回折 X 線の強度データに基づき結晶評価や結晶構造解析を実行する。

【0062】

また、蛋白質結晶 S に対して様々な角度から X 線を照射して回折 X 線の強度を検出する場合には、回転駆動機構 641 により回転アーム 640 を回転駆動して、蛋白質結晶 S の格子面に対する X 線照射ユニット 620 および X 線検出器 630 の角度を調整し、上記 X 線回折測定を繰り返す。この操作をもって、試料容器 10 を回転させることなく、蛋白質結晶 S に対する回折 X 線の積分強度を求めることができ、さらに、積分強度に基づき高い信頼性をもった結晶構造解析を実現することができる。

【0063】

なお、上記実施形態および実施例では蛋白質結晶を検出対象として説明してきたが、本発明方法の対象はこれに限定されるものではなく、紫外線を照射したとき蛍光を発する特性を有した各種の特定高分子結晶を検出対象とすることができる。

【0064】

【発明の効果】

以上説明したように、本発明によれば、試料検出ステージで試料容器内の特定高分子結晶を検出し、そこで得られた情報に基づき搬送手段を制御することで、

特定高分子結晶を X 線測定ステージの試料配置部へ位置決めするようにしたので、特定高分子結晶の検出から試料配置部への位置決めまでの作業を自動化することができ、評価処理の迅速化を図ることが可能となる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明の実施形態に係る特定高分子結晶評価装置の全体構成を示す平面模式図である。

【図 2】

同じく正面模式図である。

【図 3】

試料容器の構成例を示す図である。

【図 4】

試料台の構成を示す図で、(a) は平面図、(b) は正面断面図である。

【図 5】

試料検出ステージの概要を示す模式図である。

【図 6】

中央処理装置により実行される蛋白質結晶の検出方法を示すフローチャートである。

【図 7】

図 6 のステップ S 4 にかかるサブルーチンを示すフローチャートである。

【図 8】

図 7 に示すステップ S 11 のエッジ検出処理を説明するための図である。

【図 9】

蛋白質結晶と自家蛍光を発しない物質の結晶とが混在して含まれる試料溶液を観察したときの顕微鏡画像のスケッチである。

【図 10】

蛋白質の凝集が含まれる試料溶液を観察したときの顕微鏡画像のスケッチである。

【図 11】

X線測定ステージの構成を示す側面構成図である。

【図 1 2】

X線測定ステージにおける蛋白質結晶の測定原理を模式的に示す図である。

【符号の説明】

S：蛋白質結晶

1 0：試料容器

1 1：凹部

1 2：カバープレート

1 0 0：試料容器収納部

2 0 0：供給ロボット

2 0 1：ロボットアーム

2 0 2：開閉チャック

3 0 0：試料容器識別部

3 1-0：容器持ち換え部

4 0 0：搬送ユニット

4 0 1：試料台

4 0 1 a：透孔

4 0 2：X Y Z テーブル

4 0 3：スライダ

4 0 4：位置合わせブロック

4 0 5：アクチュエータ

5 0 0：試料検出ステージ

5 1 0：試料検出部

5 2 0：可視光照射ユニット

5 2 1：紫外線照射ユニット

5 3 0：顕微鏡

5 4 0：2次元撮像ユニット

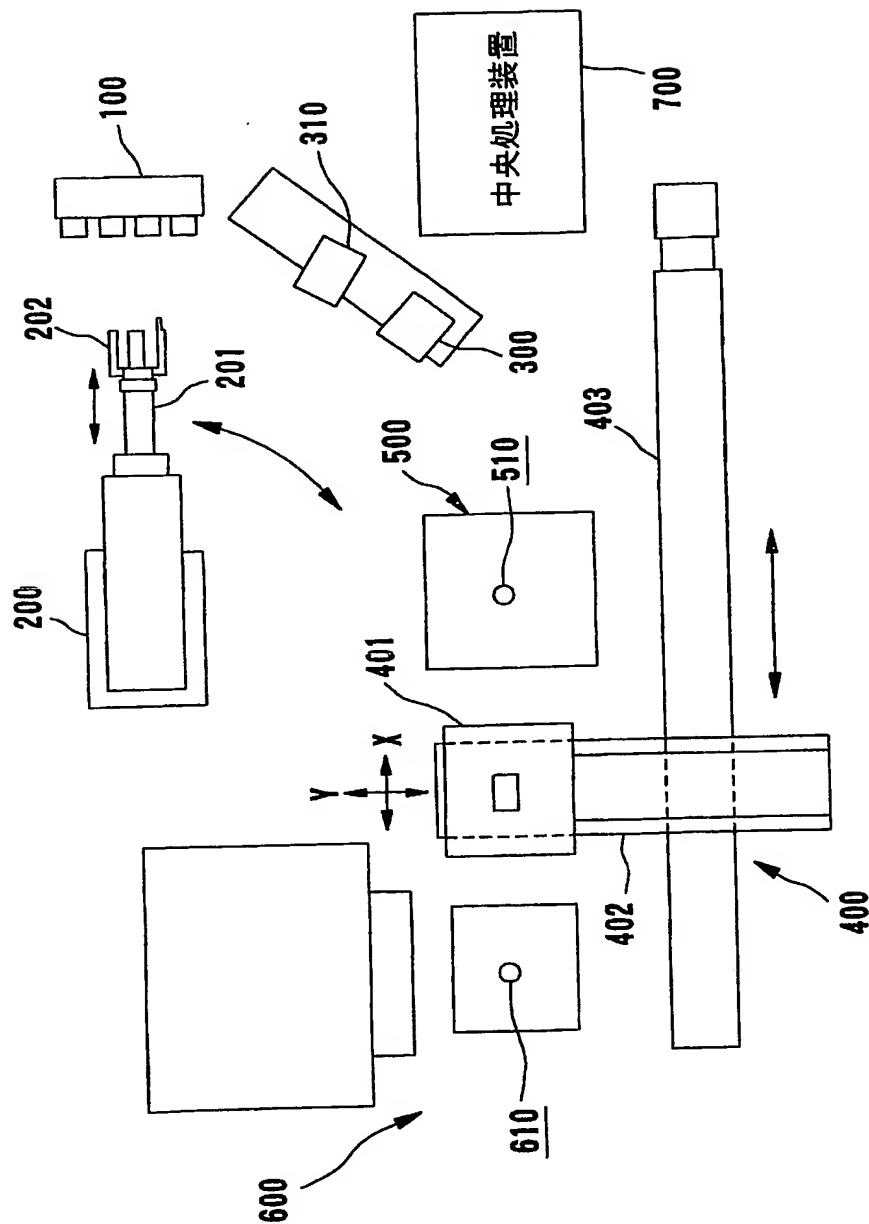
6 0 0：X線測定ステージ

6 1 0：試料配置部

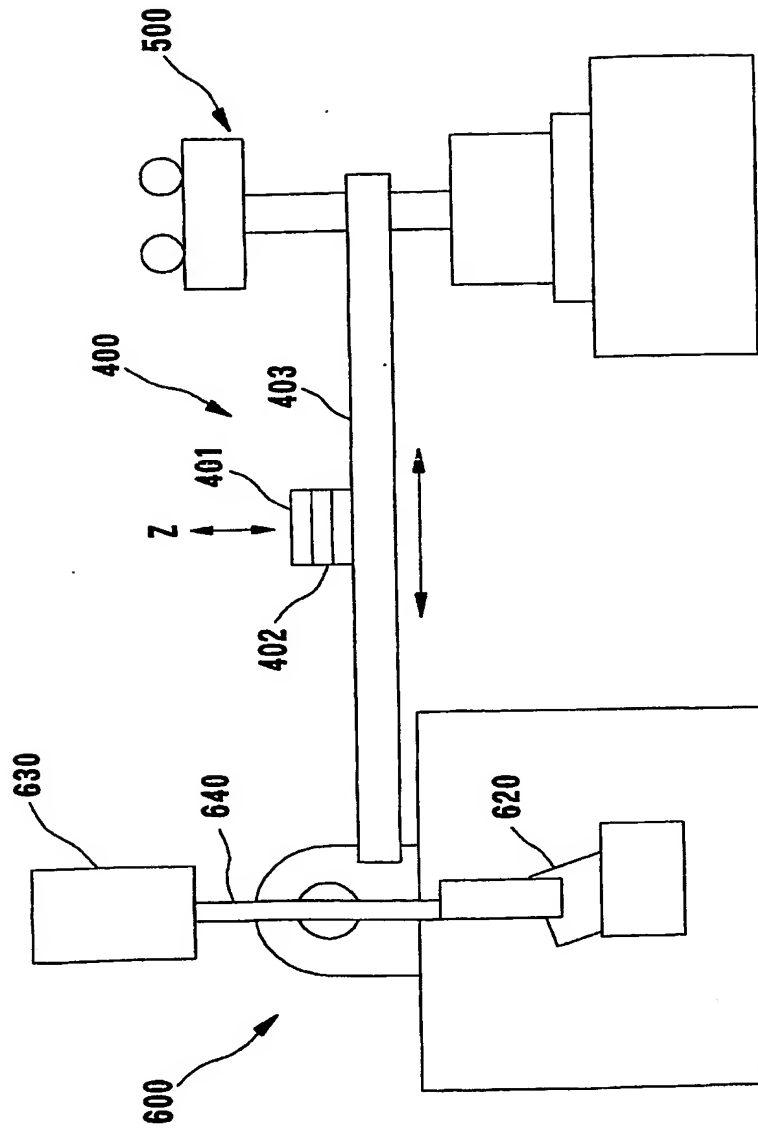
6 2 0 : X線照射ユニット
6 2 1 : X線源
6 2 2 : X線光学系
6 3 0 : X線検出器
6 4 0 : 回転アーム
6 4 1 : 回転駆動機構
6 4 1 a : 回転軸
6 5 0 : 検出位置調整機構
6 5 1 : 第 1 の案内レール
6 5 2 : 第 1 の移動台
6 5 3 : 第 2 の案内レール
7 0 0 : 中央処理装置

【書類名】 図面

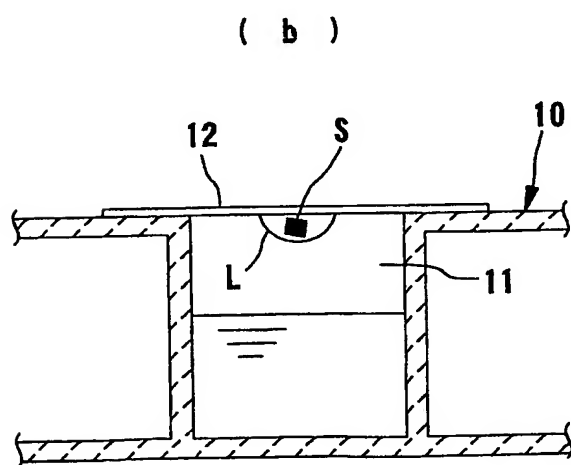
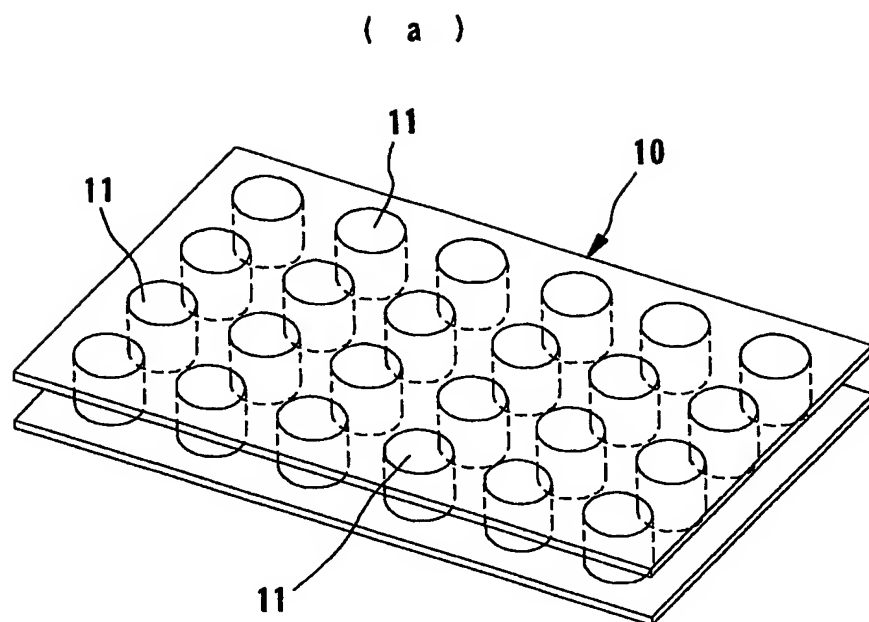
【図 1】



【図 2】

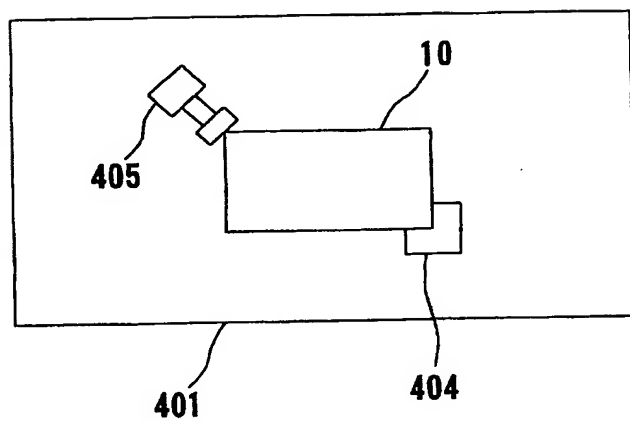


【図 3】

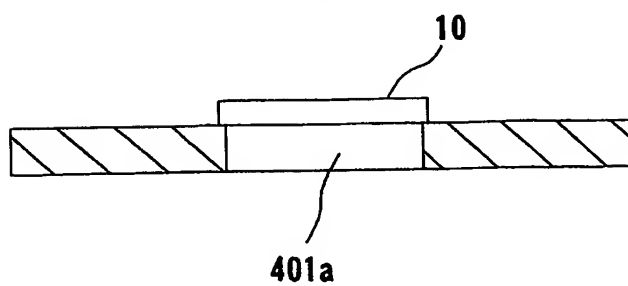


【図 4】

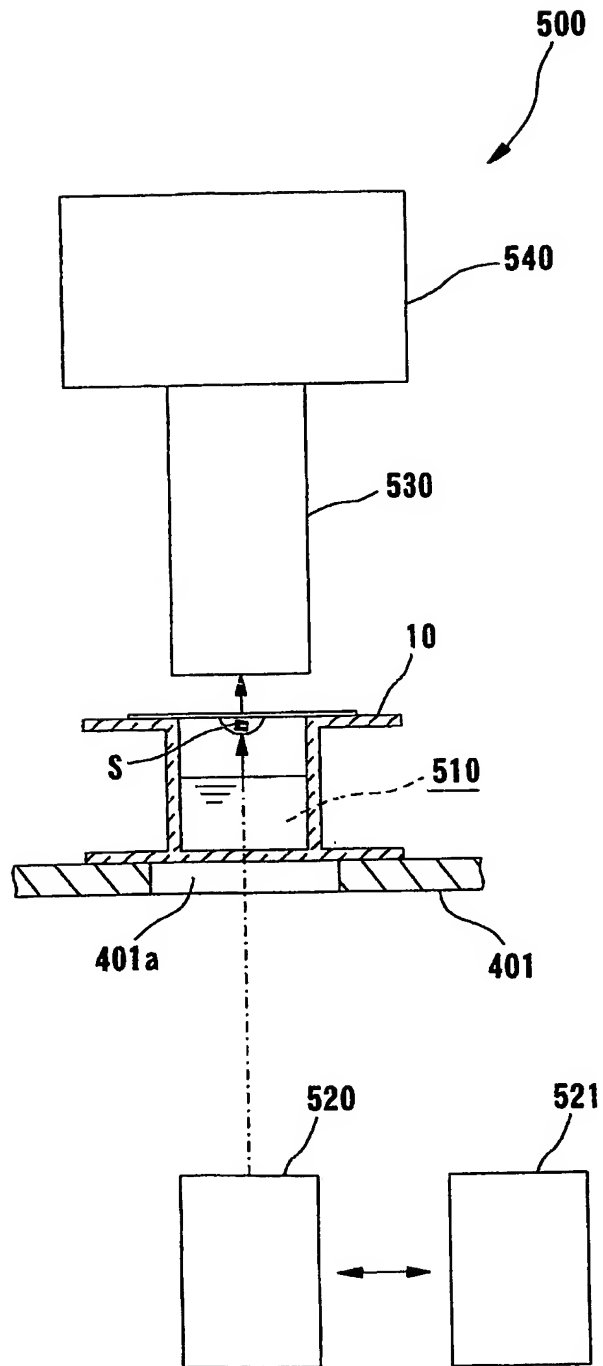
(a)



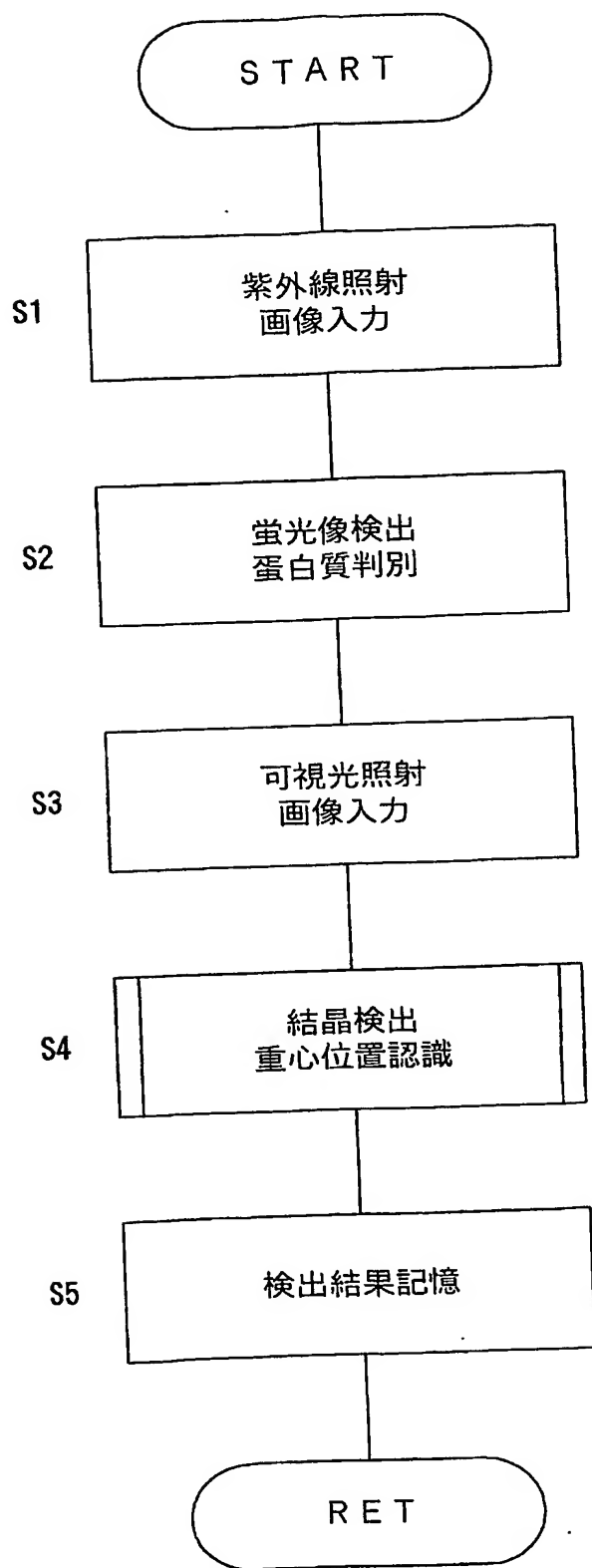
(b)



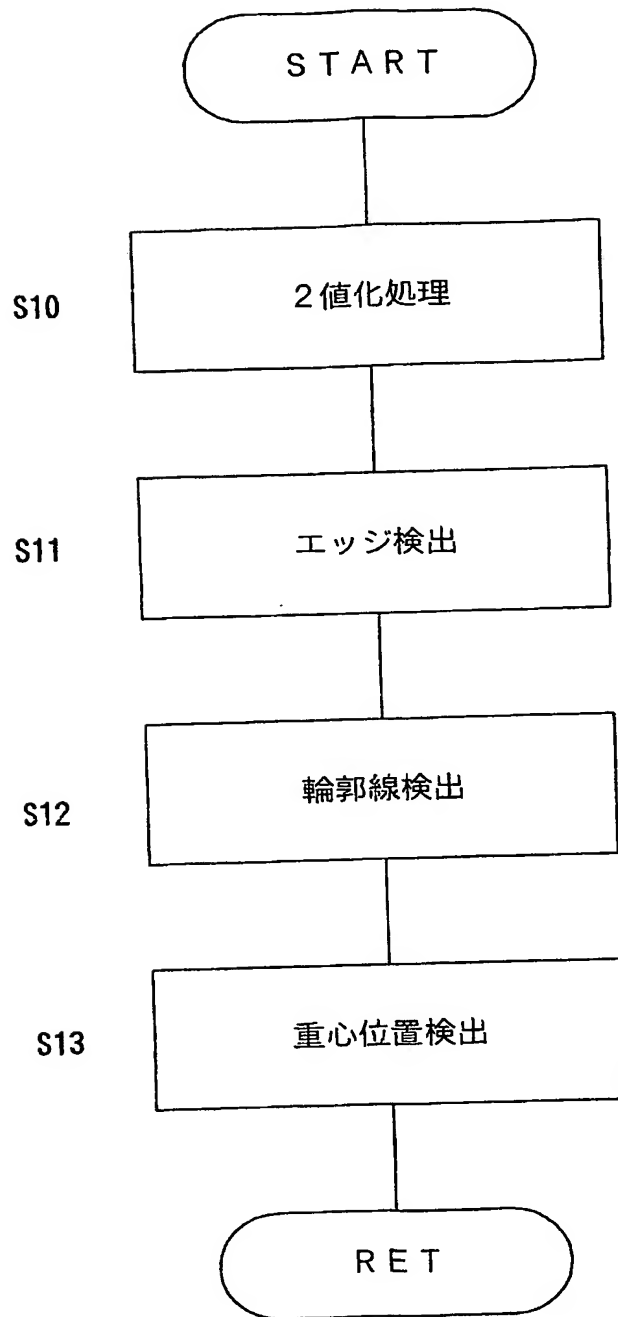
【図 5】



【図 6】



【図 7】

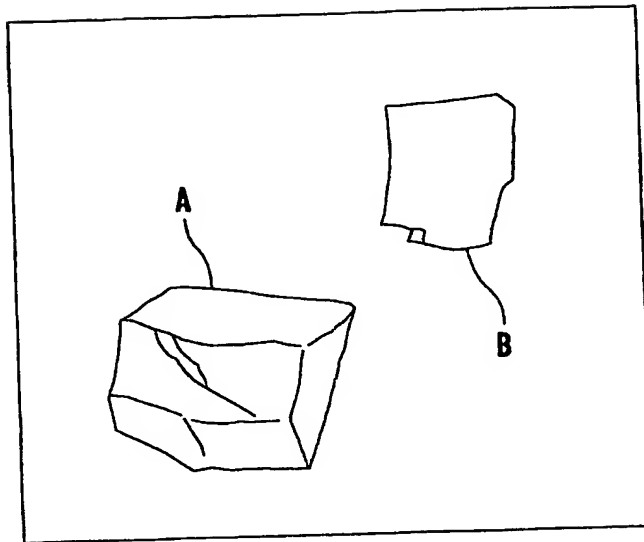


【図 8】

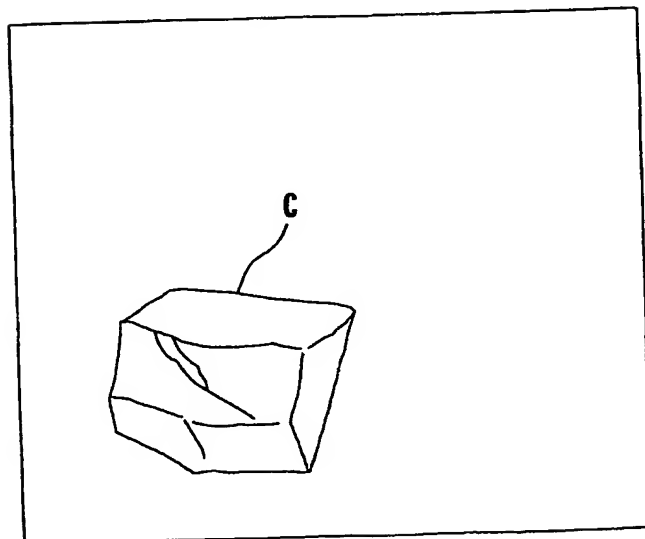
3	2	1
4	注目画素 (x,y)	8
5	6	7

【図 9】

(a)

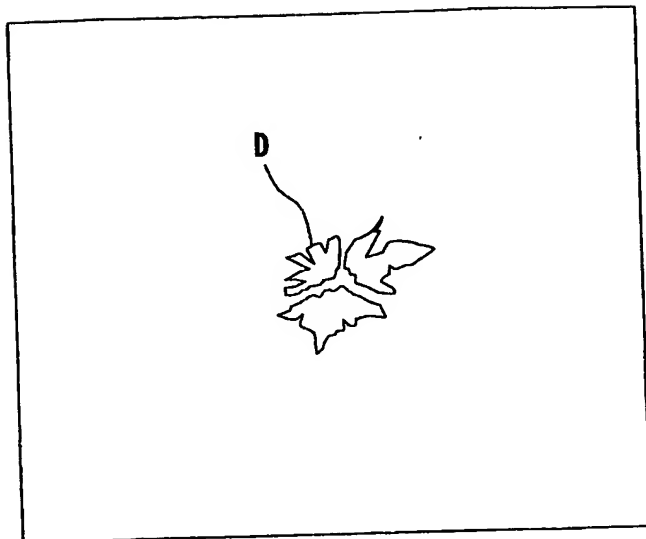


(b)

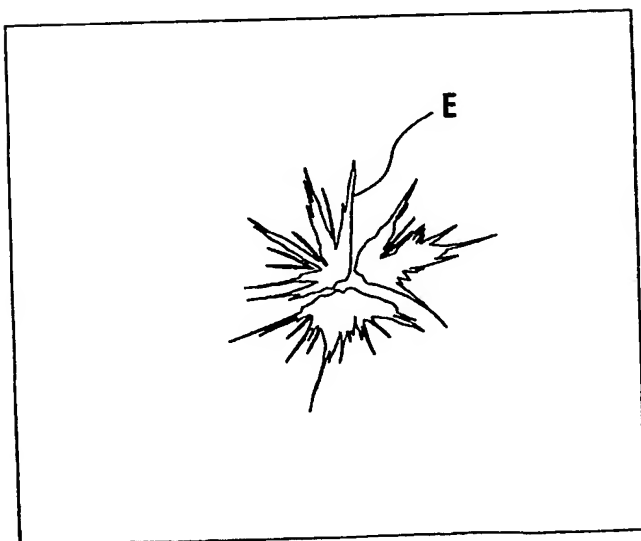


【図 10】

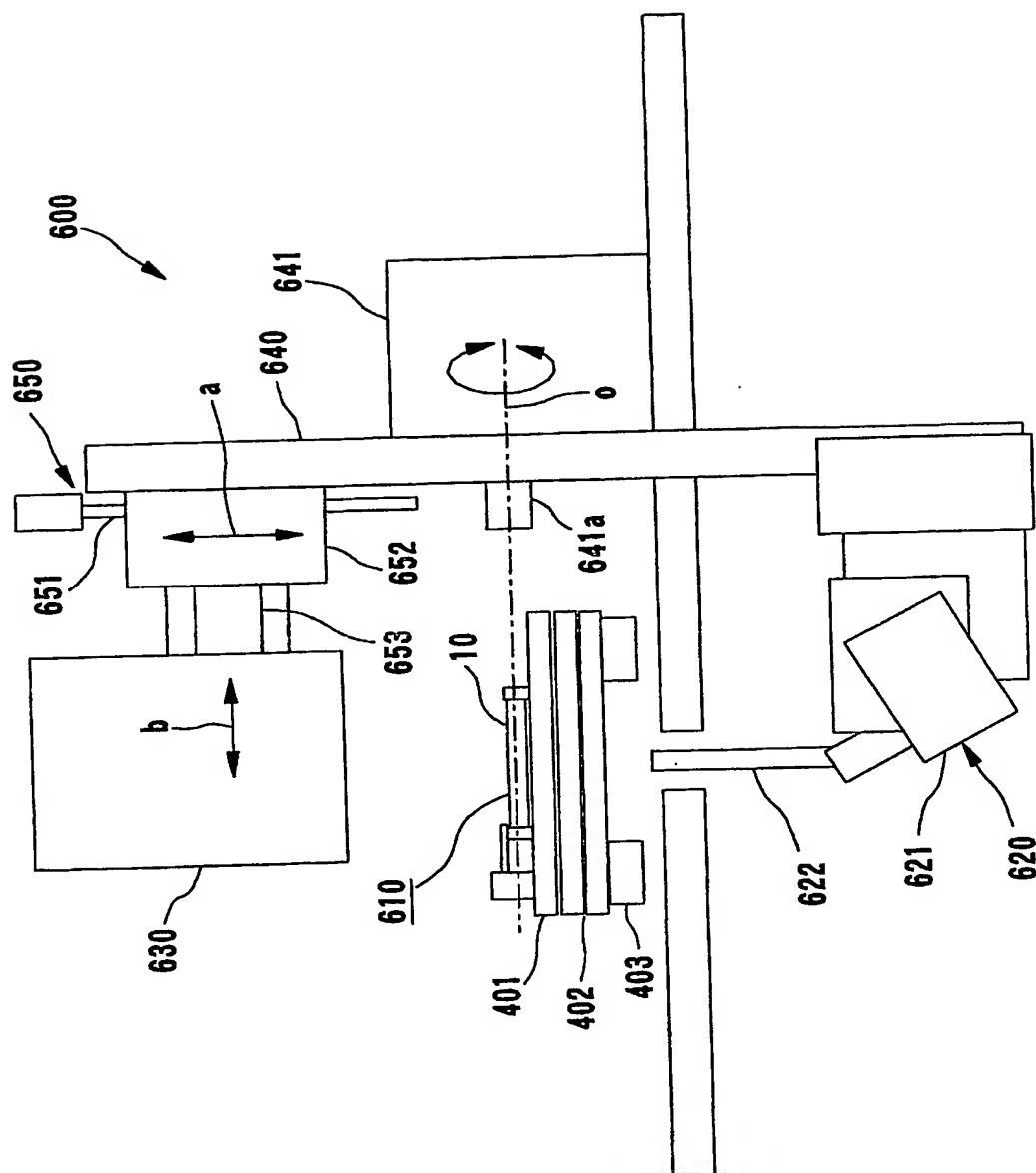
(a)



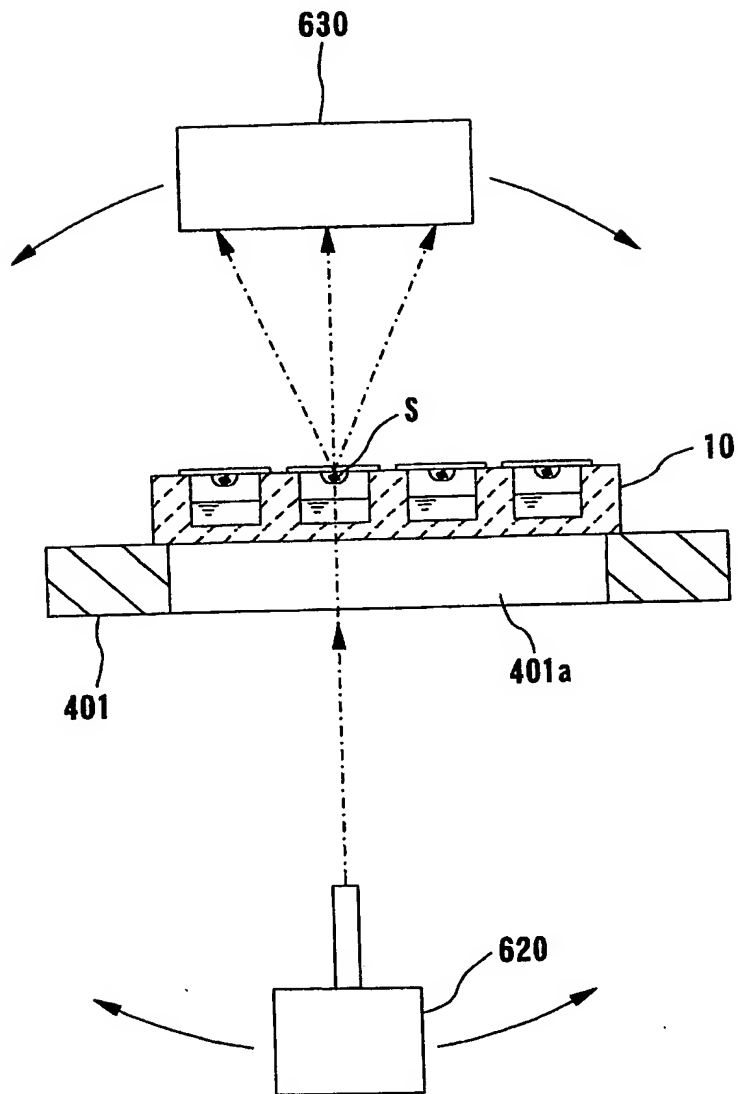
(b)



【図 11】



【図 12】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 X線の回折現象を利用した特定高分子結晶の構造解析を自動化して、処理の迅速化を図る。

【解決手段】 試料容器 10 内の蛋白質結晶を検出するための試料検出ステージ 500 と、試料検出ステージ 500 とは離間した位置にあつて、蛋白質結晶の X 線回折測定を行う X 線測定ステージ 600 と、試料検出ステージ 500 から X 線測定ステージ 600 へ試料容器 10 を搬送する搬送ユニット 400 と、試料検出ステージ 500 で得られた情報に基づき、蛋白質結晶の位置を認識するとともに、該位置情報に基づき搬送ユニット 400 を制御して蛋白質結晶を X 線測定ステージ 600 の試料配置部 610 へ位置決めする中央処理装置 700（制御手段）と、を備えたことを特徴とする。

【選択図】 図 1

【書類名】	出願人名義変更届 (一般承継)
【提出日】	平成15年12月 1日
【あて先】	特許庁長官殿
【事件の表示】	
【出願番号】	特願2003-207771
【承継人】	
【識別番号】	503359821
【住所又は居所】	埼玉県和光市広沢2番1号
【氏名又は名称】	独立行政法人理化学研究所
【承継人代理人】	
【識別番号】	100075812
【弁理士】	
【氏名又は名称】	吉武 賢次
【提出物件の目録】	
【物件名】	権利の承継を証明する書面 1
【援用の表示】	平成15年11月20日提出の特許第1575167号外98件 にかか一般承継による特許権の移転登録申請書
【物件名】	登記簿謄本 1
【援用の表示】	平成15年11月20日提出の特許第1575167号外98件 にかか一般承継による特許権の移転登録申請書
【物件名】	委任状 1

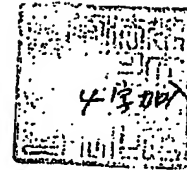
【物件名】

委任状

【添付書類】 1/1



委 任 状



私は、

識別番号 100075812 弁理士 吉 武 賢 次 氏
を代理人と定めて下記事項を委任する。

1. 別紙目録に記載の特許出願に関する出願人名義変更届をする件
954件
2. 上記各項の手続を処理するため復代理人を選任及び解任する件

以 上

平成 15 年 11 月 13 日

住所又は居所

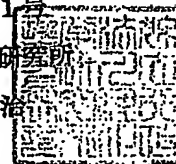
埼玉県和光市広沢 2 番 1 号

氏名又は名称

独立行政法人 理化学研究所

代 表 者

理事長 野 依 良 治



目録(1)

- | | |
|---------------------------------|-------------------|
| 1. 特願昭63-235737 | 51. 特願平07-327372 |
| 2. 特願平05-044143 | 52. 特願平08-000652 |
| 3. 特願平05-127257 | 53. 特願平08-026368 |
| 4. 特願平05-127258 | 54. 特願平08-030850 |
| 5. 特願平05-213675 | 55. 特願平08-041279 |
| 6. 特願平05-306164 | 56. 特願平08-045903 |
| 7. 特願平05-328611 | 57. 特願平08-051604 |
| 8. 特願平05-336746 | 58. 特願平08-065715 |
| 9. 特願平06-035100 | 59. 特願平08-070071 |
| 10. 特願平06-061792 | 60. 特願平08-105667 |
| 11. 特願平06-061793 | 61. 特願平08-107784 |
| 12. 特願平06-069150 | 62. 特願平08-116473 |
| 13. 特願平06-097098 | 63. 特願平08-123475 |
| 14. 特願平06-111624 | 64. 特願平08-127005 |
| 15. 特願平06-121100 | 65. 特願平08-131746 |
| 16. 特願平06-145908 | 66. 特願平08-132846 |
| 17. 特願平06-158670 | 67. 特願平08-132854 |
| 18. 特願平06-158671 | 68. 特願平08-142676 |
| 19. 特願平06-165751 | 69. 特願平08-158078 |
| 20. 特願平06-165752 | 70. 特願平08-167401 |
| 21. 特願平06-181857 | 71. 特願平08-196331 |
| 22. 特願平06-235742 | 72. 特願平08-197050 |
| 23. 特願平06-238603 | 73. 特願平08-197051 |
| 24. 特願平06-244764 | 74. 特願平08-211946 |
| 25. 特願平06-248486 | 75. 特願平08-216506 |
| 26. 特願平06-252942 | 76. 特願平08-216508 |
| 27. 特願平06-268723 | 77. 特願平08-222352 |
| 28. 特願平06-293933 | 78. 特願平08-231066 |
| 29. 特願平06-301372 | 79. 特願平08-233442 |
| 30. 特願平06-323795 | 80. 特願平08-236685 |
| 31. 特願平06-324490 | 81. 特願平08-251410 |
| 32. 特願平06-507966 (不刊2002-12420) | 82. 特願平08-262051 |
| 33. 特願平07-007185 | 83. 特願平08-302896 |
| 34. 特願平07-069255 | 84. 特願平08-308335 |
| 35. 特願平07-082880 | 85. 特願平08-308336 |
| 36. 特願平07-083142 | 86. 特願平08-311467 |
| 37. 特願平07-117933 | 87. 特願平08-315093 |
| 38. 特願平07-133487 | 88. 特願平08-317622 |
| 39. 特願平07-205141 | 89. 特願平08-320241 |
| 40. 特願平07-214659 | 90. 特願平08-506395 |
| 41. 特願平07-217276 | 91. 特願平09-002295 |
| 42. 特願平07-236185 | 92. 特願平09-010602 |
| 43. 特願平07-240684 | 93. 特願平09-019968 |
| 44. 特願平07-249244 | 94. 特願平09-019969 |
| 45. 特願平07-259922 | 95. 特願平09-019971 |
| 46. 特願平07-282716 | 96. 特願平09-024890 |
| 47. 特願平07-302793 | 97. 特願平09-028982 |
| 48. 特願平07-306004 | 98. 特願平09-046824 |
| 49. 特願平07-311711 | 99. 特願平09-049254 |
| 50. 特願平07-311715 | 100. 特願平09-053478 |

目録(2)

- | | |
|-------------------|-------------------|
| 101. 特願平09-054595 | 151. 特願平10-045434 |
| 102. 特願平09-056654 | 152. 特願平10-049499 |
| 103. 特願平09-057342 | 153. 特願平10-049867 |
| 104. 特願平09-058774 | 154. 特願平10-051489 |
| 105. 特願平09-067611 | 155. 特願平10-051490 |
| 106. 特願平09-074394 | 156. 特願平10-051491 |
| 107. 特願平09-080480 | 157. 特願平10-051492 |
| 108. 特願平09-082965 | 158. 特願平10-051493 |
| 109. 特願平09-091523 | 159. 特願平10-060740 |
| 110. 特願平09-091591 | 160. 特願平10-060741 |
| 111. 特願平09-091694 | 161. 特願平10-061895 |
| 112. 特願平09-096988 | 162. 特願平10-076139 |
| 113. 特願平09-099061 | 163. 特願平10-085207 |
| 114. 特願平09-099109 | 164. 特願平10-085208 |
| 115. 特願平09-104093 | 165. 特願平10-103083 |
| 116. 特願平09-119730 | 166. 特願平10-103115 |
| 117. 特願平09-129068 | 167. 特願平10-103671 |
| 118. 特願平09-134525 | 168. 特願平10-104093 |
| 119. 特願平09-147964 | 169. 特願平10-113493 |
| 120. 特願平09-155364 | 170. 特願平10-116378 |
| 121. 特願平09-159963 | 171. 特願平10-121456 |
| 122. 特願平09-163630 | 172. 特願平10-127520 |
| 123. 特願平09-163631 | 173. 特願平10-136198 |
| 124. 特願平09-171924 | 174. 特願平10-149603 |
| 125. 特願平09-175896 | 175. 特願平10-150494 |
| 126. 特願平09-180423 | 176. 特願平10-151245 |
| 127. 特願平09-189436 | 177. 特願平10-155838 |
| 128. 特願平09-198201 | 178. 特願平10-155841 |
| 129. 特願平09-208866 | 179. 特願平10-156104 |
| 130. 特願平09-221067 | 180. 特願平10-156108 |
| 131. 特願平09-228345 | 181. 特願平10-198313 |
| 132. 特願平09-230870 | 182. 特願平10-200280 |
| 133. 特願平09-253740 | 183. 特願平10-217132 |
| 134. 特願平09-256795 | 184. 特願平10-217180 |
| 135. 特願平09-271782 | 185. 特願平10-222837 |
| 136. 特願平09-291995 | 186. 特願平10-227939 |
| 137. 特願平09-297084 | 187. 特願平10-229591 |
| 138. 特願平09-307627 | 188. 特願平10-232520 |
| 139. 特願平09-308597 | 189. 特願平10-232590 |
| 140. 特願平09-309848 | 190. 特願平10-236009 |
| 141. 特願平09-327140 | 191. 特願平10-237485 |
| 142. 特願平09-327609 | 192. 特願平10-238144 |
| 143. 特願平09-328742 | 193. 特願平10-245293 |
| 144. 特願平09-360327 | 194. 特願平10-250598 |
| 145. 特願平10-002030 | 195. 特願平10-250611 |
| 146. 特願平10-010471 | 196. 特願平10-252128 |
| 147. 特願平10-014152 | 197. 特願平10-260347 |
| 148. 特願平10-015690 | 198. 特願平10-260416 |
| 149. 特願平10-024892 | 199. 特願平10-268791 |
| 150. 特願平10-043335 | 200. 特願平10-269859 |

目録(3)

- | | |
|-------------------|--------------------|
| 201. 特願平10-272529 | 251. 特願平11-135137 |
| 202. 特願平10-280351 | 252. 特願平11-135482 |
| 203. 特願平10-308533 | 253. 特願平11-143429 |
| 204. 特願平10-309765 | 254. 特願平11-144005 |
| 205. 特願平10-311673 | 255. 特願平11-147097 |
| 206. 特願平10-311674 | 256. 特願平11-151099 |
| 207. 特願平10-311675 | 257. 特願平11-166247 |
| 208. 特願平10-314856 | 258. 特願平11-173839 |
| 209. 特願平10-315751 | 259. 特願平11-179278 |
| 210. 特願平10-338896 | 260. 特願平11-186052 |
| 211. 特願平10-338897 | 261. 特願平11-193235 |
| 212. 特願平10-338898 | 262. 特願平11-224269 |
| 213. 特願平10-338899 | 263. 特願平11-225060 |
| 214. 特願平10-352428 | 264. 特願平11-225832 |
| 215. 特願平10-354665 | 265. 特願平11-225839 |
| 216. 特願平10-363297 | 266. 特願平11-226176 |
| 217. 特願平10-363329 | 267. 特願平11-234800 |
| 218. 特願平10-506788 | 268. 特願平11-240325 |
| 219. 特願平10-532832 | 269. 特願平11-240910 |
| 220. 特願平10-535583 | 270. 特願平11-241737 |
| 221. 特願平11-008183 | 271. 特願平11-242438 |
| 222. 特願平11-013380 | 272. 特願平11-242490 |
| 223. 特願平11-015178 | 273. 特願平11-253851 |
| 224. 特願平11-031724 | 274. 特願平11-260947 |
| 225. 特願平11-035776 | 275. 特願平11-277759 |
| 226. 特願平11-046372 | 276. 特願平11-278976 |
| 227. 特願平11-055835 | 277. 特願平11-279324 |
| 228. 特願平11-055867 | 278. 特願平11-281632 |
| 229. 特願平11-055930 | 279. 特願平11-303976 |
| 230. 特願平11-056957 | 280. 特願平11-309616 |
| 231. 特願平11-057381 | 281. 特願平11-315036 |
| 232. 特願平11-057749 | 282. 特願平11-321282 |
| 233. 特願平11-058103 | 283. 特願平11-336079 |
| 234. 特願平11-061079 | 284. 特願平11-346467 |
| 235. 特願平11-061080 | 285. 特願平11-354563 |
| 236. 特願平11-064193 | 286. 特願平11-360274 |
| 237. 特願平11-064372 | 287. 特願平11-365899 |
| 238. 特願平11-064506 | 288. 特願平11-373483 |
| 239. 特願平11-065136 | 289. 特願平11-510791 |
| 240. 特願平11-074385 | 290. 特願平11-515324 |
| 241. 特願平11-081225 | 291. 特願2000-001783 |
| 242. 特願平11-090383 | 292. 特願2000-005221 |
| 243. 特願平11-091875 | 293. 特願2000-009363 |
| 244. 特願平11-103231 | 294. 特願2000-010516 |
| 245. 特願平11-104509 | 295. 特願2000-011147 |
| 246. 特願平11-106920 | 296. 特願2000-011623 |
| 247. 特願平11-124187 | 297. 特願2000-016518 |
| 248. 特願平11-130771 | 298. 特願2000-016622 |
| 249. 特願平11-130814 | 299. 特願2000-017112 |
| 250. 特願平11-130815 | 300. 特願2000-018612 |

目録(4)

- | | |
|---------------------|---------------------|
| 301. 特願 2000-019195 | 351. 特願 2000-141763 |
| 302. 特願 2000-019528 | 352. 特願 2000-148843 |
| 303. 特願 2000-020067 | 353. 特願 2000-152455 |
| 304. 特願 2000-030321 | 354. 特願 2000-152469 |
| 305. 特願 2000-034109 | 355. 特願 2000-154484 |
| 306. 特願 2000-039082 | 356. 特願 2000-161895 |
| 307. 特願 2000-040355 | 357. 特願 2000-163122 |
| 308. 特願 2000-041927 | 358. 特願 2000-164584 |
| 309. 特願 2000-041929 | 359. 特願 2000-179723 |
| 310. 特願 2000-045318 | 360. 特願 2000-181281 |
| 311. 特願 2000-045855 | 361. 特願 2000-184259 |
| 312. 特願 2000-051488 | 362. 特願 2000-184295 |
| 313. 特願 2000-051650 | 363. 特願 2000-191007 |
| 314. 特願 2000-052040 | 364. 特願 2000-191265 |
| 315. 特願 2000-053707 | 365. 特願 2000-192332 |
| 316. 特願 2000-054949 | 366. 特願 2000-193817 |
| 317. 特願 2000-056093 | 367. 特願 2000-195384 |
| 318. 特願 2000-056879 | 368. 特願 2000-196991 |
| 319. 特願 2000-057564 | 369. 特願 2000-197022 |
| 320. 特願 2000-057565 | 370. 特願 2000-202801 |
| 321. 特願 2000-057566 | 371. 特願 2000-216457 |
| 322. 特願 2000-058133 | 372. 特願 2000-223714 |
| 323. 特願 2000-058282 | 373. 特願 2000-224970 |
| 324. 特願 2000-062316 | 374. 特願 2000-225486 |
| 325. 特願 2000-064142 | 375. 特願 2000-225864 |
| 326. 特願 2000-064209 | 376. 特願 2000-225978 |
| 327. 特願 2000-071119 | 377. 特願 2000-226361 |
| 328. 特願 2000-076122 | 378. 特願 2000-229191 |
| 329. 特願 2000-085874 | 379. 特願 2000-230551 |
| 330. 特願 2000-089078 | 380. 特願 2000-237165 |
| 331. 特願 2000-092693 | 381. 特願 2000-237166 |
| 332. 特願 2000-100395 | 382. 特願 2000-237533 |
| 333. 特願 2000-105139 | 383. 特願 2000-246309 |
| 334. 特願 2000-105917 | 384. 特願 2000-248331 |
| 335. 特願 2000-107180 | 385. 特願 2000-249232 |
| 336. 特願 2000-108409 | 386. 特願 2000-256149 |
| 337. 特願 2000-109638 | 387. 特願 2000-257080 |
| 338. 特願 2000-109954 | 388. 特願 2000-257083 |
| 339. 特願 2000-118361 | 389. 特願 2000-260030 |
| 340. 特願 2000-120874 | 390. 特願 2000-261233 |
| 341. 特願 2000-123634 | 391. 特願 2000-264743 |
| 342. 特願 2000-128431 | 392. 特願 2000-265344 |
| 343. 特願 2000-131049 | 393. 特願 2000-278502 |
| 344. 特願 2000-131050 | 394. 特願 2000-279557 |
| 345. 特願 2000-131745 | 395. 特願 2000-292422 |
| 346. 特願 2000-134427 | 396. 特願 2000-292832 |
| 347. 特願 2000-136551 | 397. 特願 2000-299812 |
| 348. 特願 2000-136572 | 398. 特願 2000-307464 |
| 349. 特願 2000-138977 | 399. 特願 2000-308248 |
| 350. 特願 2000-141566 | 400. 特願 2000-309581 |

目録(5)

- | | |
|--------------------|--------------------|
| 401. 特願2000-319775 | 451. 特願2001-071435 |
| 402. 特願2000-322056 | 452. 特願2001-072660 |
| 403. 特願2000-333311 | 453. 特願2001-072668 |
| 404. 特願2000-334686 | 454. 特願2001-072963 |
| 405. 特願2000-334969 | 455. 特願2001-073028 |
| 406. 特願2000-343912 | 456. 特願2001-074964 |
| 407. 特願2000-347398 | 457. 特願2001-074965 |
| 408. 特願2000-347865 | 458. 特願2001-077257 |
| 409. 特願2000-358121 | 459. 特願2001-078671 |
| 410. 特願2000-368566 | 460. 特願2001-084173 |
| 411. 特願2000-374626 | 461. 特願2001-089541 |
| 412. 特願2000-375090 | 462. 特願2001-091911 |
| 413. 特願2000-378421 | 463. 特願2001-092337 |
| 414. 特願2000-378942 | 464. 特願2001-116171 |
| 415. 特願2000-378950 | 465. 特願2001-124294 |
| 416. 特願2000-384771 | 466. 特願2001-124452 |
| 417. 特願2000-387016 | 467. 特願2001-127575 |
| 418. 特願2000-394815 | 468. 特願2001-127576 |
| 419. 特願2000-396445 | 469. 特願2001-135357 |
| 420. 特願2000-399940 | 470. 特願2001-137087 |
| 421. 特願2000-400336 | 471. 特願2001-138103 |
| 422. 特願2000-401110 | 472. 特願2001-142583 |
| 423. 特願2000-401245 | 473. 特願2001-147081 |
| 424. 特願2000-401258 | 474. 特願2001-152364 |
| 425. 特願2000-503838 | 475. 特願2001-152379 |
| 426. 特願2000-571733 | 476. 特願2001-153447 |
| 427. 特願2000-571943 | 477. 特願2001-155572 |
| 428. 特願2000-602588 | 478. 特願2001-163740 |
| 429. 特願2000-602900 | 479. 特願2001-164819 |
| 430. 特願2000-618709 | 480. 特願2001-164997 |
| 431. 特願2001-003476 | 481. 特願2001-165133 |
| 432. 特願2001-005615 | 482. 特願2001-167910 |
| 433. 特願2001-007979 | 483. 特願2001-168784 |
| 434. 特願2001-016626 | 484. 特願2001-171705 |
| 435. 特願2001-025030 | 485. 特願2001-173331 |
| 436. 特願2001-037141 | 486. 特願2001-174421 |
| 437. 特願2001-037147 | 487. 特願2001-174553 |
| 438. 特願2001-042501 | 488. 特願2001-175898 |
| 439. 特願2001-044933 | 489. 特願2001-178169 |
| 440. 特願2001-047762 | 490. 特願2001-179858 |
| 441. 特願2001-050645 | 491. 特願2001-180552 |
| 442. 特願2001-053550 | 492. 特願2001-180554 |
| 443. 特願2001-054717 | 493. 特願2001-187735 |
| 444. 特願2001-059115 | 494. 特願2001-197186 |
| 445. 特願2001-059892 | 495. 特願2001-197897 |
| 446. 特願2001-060848 | 496. 特願2001-200854 |
| 447. 特願2001-062703 | 497. 特願2001-201356 |
| 448. 特願2001-065799 | 498. 特願2001-202971 |
| 449. 特願2001-065917 | 499. 特願2001-203089 |
| 450. 特願2001-068285 | 500. 特願2001-206505 |

目録(6)

- | | |
|--------------------|--------------------|
| 501. 特願2001-206522 | 551. 特願2001-326367 |
| 502. 特願2001-206523 | 552. 特願2001-326872 |
| 503. 特願2001-209305 | 553. 特願2001-327853 |
| 504. 特願2001-212947 | 554. 特願2001-329023 |
| 505. 特願2001-216505 | 555. 特願2001-332168 |
| 506. 特願2001-220219 | 556. 特願2001-337467 |
| 507. 特願2001-226176 | 557. 特願2001-339396 |
| 508. 特願2001-228287 | 558. 特願2001-339593 |
| 509. 特願2001-228374 | 559. 特願2001-346035 |
| 510. 特願2001-235412 | 560. 特願2001-347316 |
| 511. 特願2001-235747 | 561. 特願2001-347637 |
| 512. 特願2001-238951 | 562. 特願2001-349614 |
| 513. 特願2001-241023 | 563. 特願2001-351730 |
| 514. 特願2001-243930 | 564. 特願2001-352189 |
| 515. 特願2001-246642 | 565. 特願2001-353038 |
| 516. 特願2001-249976 | 566. 特願2001-358446 |
| 517. 特願2001-254377 | 567. 特願2001-358581 |
| 518. 特願2001-254378 | 568. 特願2001-359710 |
| 519. 特願2001-255589 | 569. 特願2001-374928 |
| 520. 特願2001-256576 | 570. 特願2001-376591 |
| 521. 特願2001-257188 | 571. 特願2001-378757 |
| 522. 特願2001-261158 | 572. 特願2001-380473 |
| 523. 特願2001-266004 | 573. 特願2001-382537 |
| 524. 特願2001-266069 | 574. 特願2001-382539 |
| 525. 特願2001-266454 | 575. 特願2001-382599 |
| 526. 特願2001-267194 | 576. 特願2001-385258 |
| 527. 特願2001-267379 | 577. 特願2001-385512 |
| 528. 特願2001-267863 | 578. 特願2001-385513 |
| 529. 特願2001-272977 | 579. 特願2001-385538 |
| 530. 特願2001-273964 | 580. 特願2001-388116 |
| 531. 特願2001-276053 | 581. 特願2001-390122 |
| 532. 特願2001-279406 | 582. 特願2001-392087 |
| 533. 特願2001-280319 | 583. 特願2001-392088 |
| 534. 特願2001-285145 | 584. 特願2001-395196 |
| 535. 特願2001-291059 | 585. 特願2001-396120 |
| 536. 特願2001-292223 | 586. 特願2001-397762 |
| 537. 特願2001-292224 | 587. 特願2001-397998 |
| 538. 特願2001-293000 | 588. 特願2001-401139 |
| 539. 特願2001-293054 | 589. 特願2001-515803 |
| 540. 特願2001-293936 | 590. 特願2001-523852 |
| 541. 特願2001-294013 | 591. 特願2001-557672 |
| 542. 特願2001-298140 | 592. 特願2002-000993 |
| 543. 特願2001-298402 | 593. 特願2002-005746 |
| 544. 特願2001-307340 | 594. 特願2002-010344 |
| 545. 特願2001-309501 | 595. 特願2002-011558 |
| 546. 特願2001-309508 | 596. 特願2002-019752 |
| 547. 特願2001-309984 | 597. 特願2002-020329 |
| 548. 特願2001-310554 | 598. 特願2002-022499 |
| 549. 特願2001-313430 | 599. 特願2002-028046 |
| 550. 特願2001-319360 | 600. 特願2002-028109 |

目録(7)

- | | |
|---------------------|---------------------|
| 601. 特願 2002-040151 | 651. 特願 2002-162157 |
| 602. 特願 2002-042829 | 652. 特願 2002-162211 |
| 603. 特願 2002-044340 | 653. 特願 2002-162365 |
| 604. 特願 2002-044640 | 654. 特願 2002-167759 |
| 605. 特願 2002-046188 | 655. 特願 2002-170068 |
| 606. 特願 2002-047799 | 656. 特願 2002-170902 |
| 607. 特願 2002-053190 | 657. 特願 2002-176435 |
| 608. 特願 2002-053575 | 658. 特願 2002-176583 |
| 609. 特願 2002-055272 | 659. 特願 2002-183722 |
| 610. 特願 2002-057253 | 660. 特願 2002-185966 |
| 611. 特願 2002-057565 | 661. 特願 2002-187362 |
| 612. 特願 2002-057935 | 662. 特願 2002-187957 |
| 613. 特願 2002-057963 | 663. 特願 2002-188281 |
| 614. 特願 2002-066249 | 664. 特願 2002-189265 |
| 615. 特願 2002-070624 | 665. 特願 2002-194627 |
| 616. 特願 2002-070987 | 666. 特願 2002-197812 |
| 617. 特願 2002-071924 | 667. 特願 2002-201443 |
| 618. 特願 2002-074902 | 668. 特願 2002-201575 |
| 619. 特願 2002-078164 | 669. 特願 2002-202118 |
| 620. 特願 2002-081467 | 670. 特願 2002-205814 |
| 621. 特願 2002-081502 | 671. 特願 2002-205825 |
| 622. 特願 2002-083081 | 672. 特願 2002-217714 |
| 623. 特願 2002-084139 | 673. 特願 2002-221188 |
| 624. 特願 2002-085017 | 674. 特願 2002-225489 |
| 625. 特願 2002-087342 | 675. 特願 2002-225724 |
| 626. 特願 2002-094681 | 676. 特願 2002-226859 |
| 627. 特願 2002-095132 | 677. 特願 2002-227286 |
| 628. 特願 2002-095389 | 678. 特願 2002-229686 |
| 629. 特願 2002-100431 | 679. 特願 2002-230562 |
| 630. 特願 2002-108561 | 680. 特願 2002-235294 |
| 631. 特願 2002-119320 | 681. 特願 2002-235737 |
| 632. 特願 2002-120371 | 682. 特願 2002-236838 |
| 633. 特願 2002-123347 | 683. 特願 2002-237058 |
| 634. 特願 2002-128854 | 684. 特願 2002-237092 |
| 635. 特願 2002-133717 | 685. 特願 2002-248946 |
| 636. 特願 2002-133749 | 686. 特願 2002-253322 |
| 637. 特願 2002-134313 | 687. 特願 2002-253689 |
| 638. 特願 2002-141187 | 688. 特願 2002-253697 |
| 639. 特願 2002-141438 | 689. 特願 2002-254096 |
| 640. 特願 2002-142260 | 690. 特願 2002-257924 |
| 641. 特願 2002-149471 | 691. 特願 2002-260788 |
| 642. 特願 2002-149931 | 692. 特願 2002-261499 |
| 643. 特願 2002-150541 | 693. 特願 2002-264969 |
| 644. 特願 2002-154688 | 694. 特願 2002-267114 |
| 645. 特願 2002-154695 | 695. 特願 2002-268987 |
| 646. 特願 2002-154823 | 696. 特願 2002-270917 |
| 647. 特願 2002-158237 | 697. 特願 2002-271375 |
| 648. 特願 2002-158352 | 698. 特願 2002-271473 |
| 649. 特願 2002-160277 | 699. 特願 2002-273996 |
| 650. 特願 2002-162148 | 700. 特願 2002-274469 |

目 録 (8)

701. 特願 2002-276051	751. 特願 2003-012738
702. 特願 2002-282746	752. 特願 2003-012774
703. 特願 2002-286487	753. 特願 2003-015968
704. 特願 2002-289209	754. 特願 2003-016044
705. 特願 2002-295332	755. 特願 2003-016940
706. 特願 2002-296911	756. 特願 2003-017397
707. 特願 2002-299429	757. 特願 2003-021499
708. 特願 2002-301875	758. 特願 2003-024347
709. 特願 2002-303838	759. 特願 2003-024620
710. 特願 2002-312131	760. 特願 2003-025277
711. 特願 2002-320102	761. 特願 2003-027647
712. 特願 2002-320704	762. 特願 2003-027648
713. 特願 2002-325909	763. 特願 2003-031882
714. 特願 2002-325920	764. 特願 2003-032932
715. 特願 2002-332232	765. 特願 2003-038206
716. 特願 2002-339344	766. 特願 2003-040642
717. 特願 2002-339392	767. 特願 2003-043961
718. 特願 2002-339541	768. 特願 2003-050153
719. 特願 2002-339551	769. 特願 2003-050446
720. 特願 2002-341195	770. 特願 2003-052520
721. 特願 2002-343807	771. 特願 2003-052602
722. 特願 2002-344279	772. 特願 2003-052613
723. 特願 2002-345597	773. 特願 2003-052877
724. 特願 2002-347401	774. 特願 2003-053023
725. 特願 2002-348760	775. 特願 2003-054182
726. 特願 2002-349042	776. 特願 2003-054798
727. 特願 2002-354594	777. 特願 2003-054799
728. 特願 2002-357768	778. 特願 2003-054846
729. 特願 2002-357900	779. 特願 2003-054847
730. 特願 2002-358019	780. 特願 2003-054848
731. 特願 2002-358967	781. 特願 2003-054849
732. 特願 2002-360972	782. 特願 2003-055452
733. 特願 2002-360975	783. 特願 2003-056828
734. 特願 2002-368112	784. 特願 2003-061426
735. 特願 2002-376555	785. 特願 2003-063532
736. 特願 2002-376774	786. 特願 2003-065013
737. 特願 2002-376831	787. 特願 2003-071028
738. 特願 2002-379214	788. 特願 2003-072979
739. 特願 2002-380624	789. 特願 2003-074168
740. 特願 2002-381888	790. 特願 2003-076107
741. 特願 2002-382170	791. 特願 2003-078999
742. 特願 2002-383870	792. 特願 2003-079598
743. 特願 2002-521644	793. 特願 2003-079613
744. 特願 2002-532458	794. 特願 2003-082466
745. 特願 2002-546564	795. 特願 2003-083318
746. 特願 2002-548185	796. 特願 2003-083433
747. 特願 2002-570743	797. 特願 2003-083480
748. 特願 2003-003450	798. 特願 2003-085193
749. 特願 2003-012550	799. 特願 2003-089026
750. 特願 2003-012694	800. 特願 2003-090331

目 録 (9)

- | | |
|---------------------|---------------------|
| 801. 特願 2003-091446 | 851. 特願 2003-127135 |
| 802. 特願 2003-092654 | 852. 特願 2003-127150 |
| 803. 特願 2003-093642 | 853. 特願 2003-128818 |
| 804. 特願 2003-094272 | 854. 特願 2003-128897 |
| 805. 特願 2003-094719 | 855. 特願 2003-129347 |
| 806. 特願 2003-095770 | 856. 特願 2003-131313 |
| 807. 特願 2003-095884 | 857. 特願 2003-132280 |
| 808. 特願 2003-095885 | 858. 特願 2003-132605 |
| 809. 特願 2003-095886 | 859. 特願 2003-132606 |
| 810. 特願 2003-095904 | 860. 特願 2003-135591 |
| 811. 特願 2003-097283 | 861. 特願 2003-136445 |
| 812. 特願 2003-097327 | 862. 特願 2003-139397 |
| 813. 特願 2003-101917 | 863. 特願 2003-140684 |
| 814. 特願 2003-104928 | 864. 特願 2003-142303 |
| 815. 特願 2003-105362 | 865. 特願 2003-143932 |
| 816. 特願 2003-107267 | 866. 特願 2003-145221 |
| 817. 特願 2003-107268 | 867. 特願 2003-145390 |
| 818. 特願 2003-107647 | 868. 特願 2003-147820 |
| 819. 特願 2003-107885 | 869. 特願 2003-150690 |
| 820. 特願 2003-109575 | 870. 特願 2003-153014 |
| 821. 特願 2003-115750 | 871. 特願 2003-153015 |
| 822. 特願 2003-115793 | 872. 特願 2003-153016 |
| 823. 特願 2003-115847 | 873. 特願 2003-153985 |
| 824. 特願 2003-115888 | 874. 特願 2003-154009 |
| 825. 特願 2003-116232 | 875. 特願 2003-154841 |
| 826. 特願 2003-116895 | 876. 特願 2003-155397 |
| 827. 特願 2003-118161 | 877. 特願 2003-155407 |
| 828. 特願 2003-118186 | 878. 特願 2003-158017 |
| 829. 特願 2003-119749 | 879. 特願 2003-161005 |
| 830. 特願 2003-119930 | 880. 特願 2003-164126 |
| 831. 特願 2003-120934 | 881. 特願 2003-170051 |
| 832. 特願 2003-121233 | 882. 特願 2003-170324 |
| 833. 特願 2003-121261 | 883. 特願 2003-170325 |
| 834. 特願 2003-121273 | 884. 特願 2003-170326 |
| 835. 特願 2003-121780 | 885. 特願 2003-170327 |
| 836. 特願 2003-122245 | 886. 特願 2003-170328 |
| 837. 特願 2003-123984 | 887. 特願 2003-170329 |
| 838. 特願 2003-124654 | 888. 特願 2003-170330 |
| 839. 特願 2003-124655 | 889. 特願 2003-170573 |
| 840. 特願 2003-124826 | 890. 特願 2003-171576 |
| 841. 特願 2003-124829 | 891. 特願 2003-171619 |
| 842. 特願 2003-124833 | 892. 特願 2003-172898 |
| 843. 特願 2003-124835 | 893. 特願 2003-175819 |
| 844. 特願 2003-125388 | 894. 特願 2003-177298 |
| 845. 特願 2003-125403 | 895. 特願 2003-180198 |
| 846. 特願 2003-125405 | 896. 特願 2003-182958 |
| 847. 特願 2003-127090 | 897. 特願 2003-192763 |
| 848. 特願 2003-127093 | 898. 特願 2003-192775 |
| 849. 特願 2003-127109 | 899. 特願 2003-194837 |
| 850. 特願 2003-127130 | 900. 特願 2003-197229 |

目 録 (10)

- | | |
|---------------------|---------------------|
| 901. 特願 2003-198340 | 951. 特願 2003-338191 |
| 902. 特願 2003-204075 | 952. 特願 2003-339542 |
| 903. 特願 2003-205349 | 953. 特願 2003-340181 |
| 904. 特願 2003-205710 | 954. 特願 2003-342519 |
| 905. 特願 2003-206546 | |
| 906. 特願 2003-207698 | |
| 907. 特願 2003-207771 | |
| 908. 特願 2003-207772 | |
| 909. 特願 2003-207850 | |
| 910. 特願 2003-270049 | |
| 911. 特願 2003-271473 | |
| 912. 特願 2003-272421 | |
| 913. 特願 2003-275055 | |
| 914. 特願 2003-277958 | |
| 915. 特願 2003-279130 | |
| 916. 特願 2003-283972 | |
| 917. 特願 2003-284055 | |
| 918. 特願 2003-286640 | |
| 919. 特願 2003-289138 | |
| 920. 特願 2003-293912 | |
| 921. 特願 2003-296474 | |
| 922. 特願 2003-298558 | |
| 923. 特願 2003-299424 | |
| 924. 特願 2003-303979 | |
| 925. 特願 2003-304452 | |
| 926. 特願 2003-304453 | |
| 927. 特願 2003-305689 | |
| 928. 特願 2003-305844 | |
| 929. 特願 2003-306137 | |
| 930. 特願 2003-307564 | |
| 931. 特願 2003-313014 | |
| 932. 特願 2003-315355 | |
| 933. 特願 2003-318801 | |
| 934. 特願 2003-321497 | |
| 935. 特願 2003-322948 | |
| 936. 特願 2003-324974 | |
| 937. 特願 2003-326510 | |
| 938. 特願 2003-327645 | |
| 939. 特願 2003-327907 | |
| 940. 特願 2003-328600 | |
| 941. 特願 2003-328840 | |
| 942. 特願 2003-330418 | |
| 943. 特願 2003-330569 | |
| 944. 特願 2003-331848 | |
| 945. 特願 2003-332756 | |
| 946. 特願 2003-333798 | |
| 947. 特願 2003-333932 | |
| 948. 特願 2003-334036 | |
| 949. 特願 2003-334083 | |
| 950. 特願 2003-336365 | |

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-207771
受付番号	20308550900
書類名	出願人名義変更届 (一般承継)
担当官	小松 清 1905
作成日	平成 16 年 4 月 15 日

<認定情報・付加情報>

【提出された物件の記事】

【提出物件名】	委任状 (代理権を証明する書面)	1
---------	------------------	---

特願 2003-207771

出願人履歴情報

識別番号

[000250339]

1. 変更年月日 1994年 4月 8日
[変更理由] 住所変更
住 所 東京都昭島市松原町3丁目9番12号
氏 名 理学電機株式会社
2. 変更年月日 2004年 4月 21日
[変更理由] 名称変更
住 所 東京都昭島市松原町3丁目9番12号
氏 名 株式会社リガク

特願 2003-207771

出願人履歴情報

識別番号

[000006792]

1.. 変更年月日

1990年 8月28日

[変更理由]

新規登録

住所

埼玉県和光市広沢2番1号

氏名

理化学研究所

特願 2 0 0 3 - 2 0 7 7 7 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[5 0 3 3 5 9 8 2 1]

1. 変更年月日
[変更理由]

住 所
氏 名

2 0 0 3 年 1 0 月 1 日
新規登録
埼玉県和光市広沢 2 番 1 号
独立行政法人理化学研究所